ane Medical Libra
1936

Aus der Hautklinik und Lupusheilstätte der Ludwigs-Universität zu Gießen
Direktor: Prof. Dr. W. Schultze

Lupus als Teilerscheinung einer konstitutionellen Tuberkulose

DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der Medizinischen Fakultät
der Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von
Alfred Becker
aus Gießen

1936

von Münchowsche Universitäts-Druckerei Otto Kindt GmbH in Gießen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Gießen

Dekan: Prof. Dr. D u k e n

Referent: Prof. Dr. W. Schultze

Tag der Genehmigung durch den Prüfungsausschuß: 12. 5. 36

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154009_0154

Wenn im Folgenden dargestellt werden soll, daß der Lupus eine Teilerscheinung einer tuberkulösen konstitutionellen Allgemeinkrankheit ist, müssen vordem die ganz charakteristischen Eigenschaften hervorgehoben werden, die das Bild des Lupus unverkennbar kennzeichnen. Dem Lupus kann in der Reihe der tuberkulösen Erkrankungen, insbes. denen der Haut eine Sonderstellung zugesprochen werden, weil ganz bestimmte, später zu besprechende, Voraussetzungen für das Zustandekommen des Lupus gegeben sein müssen. Niemals aber darf der Lupus als Krankheit für sich betrachtet werden, immer ist daran zu denken, daß der lupuskranke Mensch tuberkulös infiziert ist, und daß er die Voraussetzungen in sich schließt, die es zulassen, daß sich bei ihm tuberkulöse Krankheitsprozesse in der Haut lokalisieren.

Streng zu unterscheiden haben wir zwischen Lupuskrankheit und Lupusknötchen. Die „um sich fressende" Form tuberkulöser Hauterkrankung, die wir Lupus bezeichnen, die Lupuskrankheit, hat in größtem Gegensatz zu den einzelnen Lupusknötchen die Tendenz, immer weiter um sich zu greifen; immer größere Flächen und Bezirke werden im Umkreis um den primären Krankheitsherd befallen und krankhaft verändert. Niemals zeigt der Krankheitsprozeß die Neigung, in seiner Ausdehnung Halt zu machen, in seinem krankhaft verändernden Wachstum stille zu stehen, nein, immer mehr nimmt die Lupuskrankheit an Umfang an. Immer wieder kann man beobachten, wie es in der Peripherie des primären Krankheitsherdes, in größerer und besonders in kleinster Entfernung vom primären Krankheitsherd zur Entstehung von neuen Einzelherden kommt, immer wieder treten neue „Primäreffloreszenzen" randständig um den älteren lupösen Krankheitsherd unter Überspringung scheinbar gesunder Hautpartien auf, und niemals vergrößert sich der Krankheitsherd dadurch, daß ein einzelnes Knötchen anfängt zu wachsen, immer größer wird und in continuo etwa größere Hautbezirke krankhaft verändert, nein, es ist die charakteristische Eigenschaft der Lupuskrankheit, daß sie sich durch immer neues Auftreten kleinster Lupusknötchen ausdehnt, wobei es den Anschein erweckt, als ob die Ursache der

lokalen Neuerkrankung aus den älteren Krankheitsherden entspringt.

In krassem Gegensatz zu der progredienten Charakter zeigenden Lupuskrankheit steht das morphologische Bild der einzelnen Lupusknötchen, jener „Primäreffloreszenzen", deren Entstehung im Umkreis um den primären Krankheitsherd die dauernde flächenhafte Ausdehnung der Lupuskrankheit bedingt. Die hervorstechendste Eigenschaft dieser Lupusknötchen ist es, daß ihnen eine enge räumliche Begrenzung eigen ist. Kaum daß der in Erscheinung getretene Krankheitsherd Stecknadelkopf- oder Hirsekorngröße erreicht hat, ist auch schon sein Wachstum beendet. Lupusknötchen, deren Ausdehnung größer ist als der Umfang einer Linse oder Erbse, werden nicht beobachtet. Selbst dann, wenn ausgedehnte flächenhafte Jnfiltrate vorzuliegen scheinen, handelt es sich immer um ganz dicht stehende, kleine Einzelherde, um räumlich ganz eng begrenzte kleine Lupusknötchen. Diese Haupteigenschaft, wie auch die anderen Kennzeichen der Lupusknötchen finden ihre Erklärung in dem biologischen Geschehen, das sich in dem tuberkulös infizierten Körperbindegewebe ergibt.

Bei diesen Lupusknötchen handelt es sich, wie überhaupt bei den allerersten Anfängen lupöser Erkrankung, um nichts anderes als um eine Ansammlung neu gebildeter Bindegewebszellen an eng umschriebener Stelle, um ein typisch tuberkulöses Granulationsgewebe. Kein Zelltod, keine Zellauflösung ist in den Lupusknötchen festzustellen. Von vornherein beantwortet das Hautorgan die Einwirkung des tuberkulösen Agens mit der charakteristischen entzündlichen Granulationsgewebsbildung. Es kommt aber auch im weiteren Verlauf im Lupusknötchen zu keinem Zelltod, zu keiner Zellauflösung, kurz gesagt, mit der Bildung des typisch tuberkulösen Granulationsgewebes ist die Entwicklung des Knötchens abgeschlossen.

Die Neigung, immer größere Flächen zu befallen, spricht dafür, daß es sich beim Lupus um eine Infektion der Haut mit lebenden Tuberkelbazillen (TB) handelt. Ein Teil der TB kommt in der Haut zur Auflösung, wodurch das tuberkulöse Agens, das Endotoxin erst frei wird. Unter der Einwirkung dieses Endo-

toxins kommt es zur Bildung des endotuberkulösen Lupusknötchens, wobei die der Auflösung entgangenen übrigen lebenden TB in die Nachbarschaft verschleppt werden, was dort wieder zur Entstehung neuer Lupusknötchen führt. Von dieser Betrachtung aus ist es angebracht, die älteren Lupusknötchen als die Quelle anzusehen, aus denen die Ursache für die sich neu bildenden Lupusknötchen entfließt. In den Lupusknötchen findet man erfahrungsgemäß nie oder ganz selten lebende TB vor, im Gegensatz zu den ektotuberkulösen Erkrankungen wie zum Beispiel beim Skrofuloderma oder beim „tuberkulösen Geschwür".

Wenn auch die Haut des Kulturmenschen in erhöhtem Grade mit den TB der Außenwelt in Berührung kommt, so entspricht es keineswegs den gegebenen Verhältnissen, daß wir es bei dem Lupus mit einer exogenen Infektion zu tun haben. Vielmehr gelangen die TB von innen, sei es auf dem Säftestrom bei innerer Organtuberkulose, sei es auf dem Kontiguitätswege bei subcutaner Drüsentuberkulose, in die Haut. Immer handelt es sich um eine endogene Infektion der Haut mit TB. Auch aus anderen tuberkulösen Krankheitsherden der Haut selbst können die TB stammen; ereignet es sich doch häufig genug, daß sich Lupus mit Skrofuloderma oder mit einem tuberkulösen Geschwür an demselben Individuum, ja meist sogar an derselben Körpergegend findet. Oft findet man bei Individuen, die an einem tuberkulösen Geschwür erkrankt sind, daß, nachdem der geschwürige Prozeß zum Stillstand gekommen ist, sich in der Umgebung dieses primären Krankheitsherdes neue Krankheitsherde entwickeln, die das typische Bild des Lupus zeigen.

Während die Lupuskrankheit das Bestreben hat, immer neue Hautbezirke zu befallen, zeigt das endotuberkulöse Lupusknötchen jene enge räumliche Begrenzung, von der die Rede war. In der endotuberkulösen Natur des Lupusknötchens ist es aber auch begründet, daß die causa morbi, das Endotoxin der TB, mehr oder weniger schnell verschwindet, womit sich eine spontane Abteilung des Lupusknötchens, niemals der Lupuskrankheit, einleiten kann. Es gehört geradezu zum Wesen eines endotuberkulösen Krankheitsherdes, daß einmal die causa morbi versiegt und daß sich daran spontan eine Abheilung anschließt. Wenn

es Tatsache ist, daß auch ektotuberkulöse Krankheitsherde spontaner Heilung fähig sind, so müssen besondere Bedingungen gegeben sein, die es nicht zulassen, daß die Lupuskrankheit spontaner Heilung fähig ist.

Welcher Art sind die Bedingungen? Wie liegen die Verhältnisse bei lupuskranken Individuen? Warum erkrankt überhaupt nur ein Teil tuberkulös infizierter Individuen an Lupus? Immer mehr zeigt sich die Notwendigkeit, der Frage nachzugehen: Welches biologische Geschehen findet in dem tuberkulös infizierten Körper zwischen TB und dem Gewebe statt?

Immer, das sei besonders betont, reagieren die TB nur mit den bindegewebigen Bestandteilen des Körpergewebes, was zur Folge hat, daß jegliche krankhafte Veränderungen im tuberkulös infizierten Körper makroskopisch mehr oder weniger sinnfällige strukturelle Bindegewebsveränderungen sind. Nicht nur histologisch, sondern in erster Linie vom chemischen Gesichtswinkel betrachtet Jesionek die durch die tuberkulösen Agentien ausgelösten krankhaften Gewebsveränderungen. Er spricht sowohl dem TB als chemischem Körper, als auch dem Bindegewebe als chemischem Körper in allen seinen Bestandteilen eine chemische Affinität zu, die es geschehen läßt, daß TB und Bindegewebe miteinander chemisch reagieren. Bei dem Bindegewebe besitzen sowohl die flüssigen als auch die festen Bestandteile chemische Affinität zu den tuberkulösen Agentien. Wenn es im Gefolge der Einverleibung toter TB in das Gewebe zu krankhaften Gewebsveränderungen kommt, so kann das nur darauf beruhen, daß aus den toten TB ein Agens frei wird und mit den festen Bindegewebsbestandteilen reagiert. Den krankhaften strukturellen Gewebsveränderungen muß also eine chemische Reaktion vorausgehen, die aus den toten TB den aktionsfähigen Stoff frei macht. Diese primäre Reaktion spielt sich ab zwischen Gewebeflüssigkeit und TB. Ist dabei die chemische Affinität der Gewebeflüssigkeit höchsten Grades, so wird nicht nur der TB aufgelöst, nein, gleichzeitig wird auch das tuberkulöse Prinzip vollständig abgebaut und die entstehenden Abbauprodukte werden mit einem Schlag gebunden, so daß also kein Bestandteil des tuberkulösen

Prinzips in die Lage kommt, mit festen Bindegewebsbestandteilen zu reagieren, d. h. krankhafte Gewebsveränderungen hervorzurufen. Etwas geringeren Grades ist die chemische Affinität, wenn die TB zwar innerhalb kurzer Zeit aufgelöst werden, aber nicht restlos abgebaut werden, bzw. die Abbauprodukte von der Gewebsflüssigkeit nicht gebunden werden. In diesem Falle kommen die Bestandteile des tuberkulösen Prinzips dazu, mit den festen Bindegewebsbestandteilen zu reagieren, d. h. krankhafte Veränderungen hervorzurufen. Noch geringeren Grades ist die Affinität der Gewebeflüssigkeit dann, wenn die TB nicht in kürzester Zeit, sondern nur ganz langsam aufgelöst werden; an eine Bindung der dem tuberkulösen Prinzip entstammenden Stoffe von seiten der Gewebeflüssigkeit ist dann überhaupt nicht mehr zu denken.

Eine Schwäche der chemischen Kraft, eine geringe, zum mindest eine nicht höchstgradige Affinität der Bindegewebsflüssigkeit in der Infektionsstelle ist also die Voraussetzung für das Zustandekommen der krankhaften Gewebsveränderung. Unter dieser Voraussetzung kommt flüssig gewordenes Endotoxin mit festen Bindegewebsbestandteilen in Berührung, es kommt zur Reaktion zwischen beiden, zu einer Reaktion, die den Schwund, die Auflösung der festen Bindegewebsbestandteile zur Folge hat, nicht nur der ausgereiften Fasern, sondern aller, auch der germinativen Bindegewebszellen, sowie aller Übergänge von der germinativen Bindegewebszelle bis zur ausgereiften Faser. Wenn aber die Bindegewebselemente von dem Endotoxin in diesem Falle, vom tuberkulösen Prinzip im Allgemeinen, aufgelöst werden, so heißt das nichts anderes als: die festen Bestandteile des Bindegewebes von der germinativen Zelle über alle Zwischenstufen bis zur ausgereiften Faser reagieren mit dem tuberkulösen Prinzip, sie besitzen chemische Affinität, und da die Auflösung in denkbar kürzester Zeit geschieht, kann man den Schluß ziehen, daß die chemische Affinität höchstgradig ist.

Das Wesen der chemischen Reaktion zwischen TB und Bindegewebe liegt nicht nur in der Auflösung und, wie wir später sehen werden, in der Neubildung von Gewebe, es kommt vielmehr im Gefolge dieser Reaktion zur Entstehung neuer chemischer Stoffe, die vorher in dem nichttuberkulösen Individuum noch nicht vor-

handen waren. Sei es, daß die spezifischen Agentien bis zu den unspezifischen Bausteinen abgebaut werden, sei es, daß neue chemische Verbindungen entstehen, die auf Grund ihrer chemischen Zusammensetzung — sie enthalten eine Komponente vom tuberkulösen Prinzip einerseits und eine Bindegewebskomponente andererseits — ganz bestimmte chemische Eigenschaften haben müssen.

Der Grund dafür, daß TB und Bindegewebe miteinander reagieren, liegt in der Tatsache, daß zwischen beiden chemische Affinität besteht. Wie aber die Reaktionen verlaufen, ob strukturelle Gewebsveränderungen entstehen, welcher Art diese Veränderungen sind, hängt von dem Grad der Affinität ab. Die Verschiedenartigkeit der morphologischen Krankheitsbilder gibt Anlaß zu der Annahme, daß in ein und demselben Individuum nicht immer und nicht überall im Körper derselbe Grad von Affinität zum tuberkulösen Prinzip gegeben ist. Innerhalb kurzer Zeit können graduelle Verschiebungen der Affinität eintreten, wobei als Ursache spezifische und nichtspezifische Faktoren in Betracht kommen. Die im Innern des Körpers sich abspielenden Vorgänge und die Lebensbedingungen des Individuums bringen es mit sich, daß die Affinität des Bindegewebes zum tuberkulösen Prinzip, daß die Affinität der TB zum Bindegewebe, somit das Verhältnis zwischen spezifischem Reiz und spezifischer Reizempfindlichkeit keine konstante, sondern eine variable Größe darstellt.

Ob ein tuberkulöser Krankheitsherd zustande kommt, hängt ab von dem Grad der Affinität in der Gewebsflüssigkeit, welche morphologische Beschaffenheit der Krankheitsherd nimmt, hängt ab von dem Affinitätsgrad der festen Bindegewebsbestandteile.

Höchstgradigkeit der Affinität ist eine Haupteigenschaft des unter seinen natürlichen Bedingungen lebenden Individuums, eine Eigenschaft, die phylogenetisch vererbt wird.

Im Vorhergehenden wurde gesagt, daß bei der Reaktion zwischen TB und Bindegewebe neue chemische Stoffe entstehen, Stoffe, die in dem vorher nichttuberkulösen Individuum nicht vorhanden waren. Diese Stoffe tragen spezifischen Charakter, und da sie eine Komponente vom TB und eine Bindegewebskom-

ponente in sich haben, verhalten sie sich dem TB sowohl als auch dem Bindegewebe gegenüber chemisch indifferent. Diese neu entstandenen, resorbierbaren Stoffe können weder vom tuberkulösen Prinzip, noch vom Bindegewebe chemisch angegriffen werden. Sie bleiben nicht lange an der Stelle ihrer Entstehung, sie mischen sich der im Bindegewebe kreisenden Flüssigkeit bei, gelangen auf dem Säftestrom in die Nachbarschaft ihres Entstehungsortes und schließlich gelangen sie, wenn auch stark verdünnt, in den ganzen Körper. Abhängig von der Menge der entstandenen Stoffe ist die Konzentration, mit der sie in der Körperflüssigkeit vorhanden sind. Auf ihrem Weg gelangen die Stoffe dazu, von allen Zellen, besonders von den Bindegewebszellen resorbiert zu werden. Auf diese Weise tragen die Stoffe ihren spezifisch desensibilisierenden Einfluß in die Zellen. Ob dieser Einfluß groß oder klein ist, hängt nur wieder von der Menge der entstandenen und von der Menge der von den Zellen resorbierten Stoffe ab. In dem Verhältnis der aufgenommenen Stoffe wird die Affinität des Bindegewebes zum tuberkulösen Prinzip abgeschwächt. Aber auch in Bazillenleiber dringen diese Stoffe ein und schwächen deren Affinität zum Bindegewebe ab. Die Eigenschaft der chemischen Indifferenz dieser Stoffe bringt es mit sich, daß sie sowohl auf das Bindegewebe als auch auf die TB einen spezifisch desensibilisierenden Einfluß ausüben.

Jesionek bezeichnet „die spezifischen Charakter tragenden, resorbierbaren Endprodukte der chemischen Reaktionen, welche sich zwischen tuberkulösen Agentien und Gewebeagentien, vor allem in dem durch tuberkulöse Agentien verursachten Krankheitsherde abspielen" als tuberkulöse Refraktärstoffe, wobei er einen „Grad der Durchtränkung mit solchen Stoffen" für möglich hält, „welcher es mit sich bringt, daß sich die Bindegewebsbestandteile den tuberkulösen Agentien gegenüber absolut refraktär verhalten".

Die Bindegewebszellen, insbesondere die germinativen Bindegewebszellen, die bei der Reaktion mit tuberkulösen Agentien in kürzester Zeit aufgelöst werden und verschwinden, dokumentieren damit, daß ihre Affinität zum tuberkulösen Prinzip höchsten Grades ist. Hat aber die Zelle Gelegenheit gehabt, Refraktär-

stoffe in sich aufzunehmen, weil irgendwo im Körper tuberkulöses Agens schon mit Bindegewebe in Reaktion getreten ist, was zur Entstehung von resorbierbaren Refraktärstoffen führte, so ist ihre chemische Affinität nicht mehr höchsten Grades, sie ist vielmehr abgeschwächt. Die Auflösung der Bindegewebszelle geht jetzt nicht mehr in kürzester Zeit, sondern nur langsam vor sich. Die germinative Bindegewebszelle kann soviel Refraktärstoffe in sich aufgenommen haben, daß sie dem tuberkulösen Prinzip gegenüber absolut refraktär geworden ist, sie besitzt keine Affinität mehr zum tuberkulösen Prinzip und kann von diesem nicht mehr angegriffen werden. Aber bevor die Zelle absolut refraktär wird, muß sie ein Stadium durchlaufen, in dem sie unter der Einwirkung des tuberkulösen Agens nicht getötet, nicht rasch oder langsam aufgelöst wird, in dem sie vielmehr das tuberkulöse Agens nur als „partielle Schädigung" (Jesionek) empfindet, d. h. in dem sie durch die schädigende Noxe germinaitv gereizt wird. In Betätigung ihrer ererbten Germinationsfähigkeit wird die Zelle das tuberkulöse Agens nur noch als germinativen Reiz empfinden und Tochterzellen aus sich hervorgehen lassen. Diesen Grad der Affinitätsabschwächung finden wir überall dort, wo aus der Reaktion zwischen tuberkulösem Prinzip und Bindegewebe das tuberkulöse Granulationsgewebe hervorgeht.

Wenn im Vorhergehenden nur die Rede war von Stoffen, die die Fähigkeit haben, den chemischen Affinitätsgrad des Bindegewebes zum TB herabzusetzen, eine negative Schwankung in der Affinität zu bewerkstelligen, soll im Folgenden die Rede sein von Stoffen, die die Fähigkeit besitzen, den Affinitätsgrad des Bindegewebes zum TB zu erhöhen, d. h. eine positive Schwankung in der Affinität herbeizuführen. Erhöhung der Affinität schließt aber die Tendenz in sich, dem Bindegewebe und besonders der Flüssigkeit wieder die Eigenschaften zu verleihen, die es nicht zulassen, daß durch den TB krankhafte Gewebsveränderungen hervorgerufen werden.

Fast für jeden Tuberkulosekranken hören wir die Äußerung: die Abwehrkräfte sind gut, oder: die Abwehrkraft des Körpers muß gehoben werden usw. Wenn wir von „immunbiologischen Abwehrkräften" sprechen, so müssen wir uns die Frage vorlegen:

wo im Körper entstehen diese Abwehrkräfte und welcher Art sind sie?

Der Haut spricht Jesionek in Betätigung ihres Lebens die Fähigkeit zu, Stoffe aus sich hervorgehen zu lassen, deren Wirkung in dem oben erwähnten Sinne liegt. In den Parenchymzellen der Haut sieht er die Stätte, in der Stoffe entstehen und in den Säftestrom abgegeben werden, die der im Körper kreisenden Flüssigkeit die Fähigkeit verleihen, TB aufzulösen. In dieser Fähigkeit erblickt Jesionek die „antituberkulöse Funktion des Hautparenchyms" und bezeichnet die den Hauptparenchymzellen entquellenden Stoffe als „epidermidale Tuberkulolysine". Es hat sich gezeigt, daß in die Haut einverleibte TB schneller der Auflösung verfallen als in anderen Organen. Nehmen wir die Einverleibung von TB in die Haut tuberkulös infizierter Individuen vor, so zeigt sich, daß auch hier eine schnellere Auflösung vor sich geht, wenn auch an der Form, an dem Zustandekommen überhaupt, des Krankheitsherdes zu erkennen ist, daß sich die spezifisch desensibilisierende Wirkung der bei der Erstinfektion entstandenen tuberkulösen Refraktärstoffe bis in die Bindegewebsflüssigkeit der Haut erstreckt hat. Auch wenn die Affinität der Bindegewebsflüssigkeit in der Haut nicht mehr höchsten Grades ist, ereignet es sich in den meisten Fällen, daß die TB in sehr kurzer Zeit aufgelöst werden. Die Beziehungen der Gewebeflüssigkeit zum TB in der Haut sind anders als in allen sonstigen Organen. In der Regel besitzt die Gewebeflüssigkeit der Haut die Fähigkeit, die TB schneller aufzulösen als die Gewebeflüssigkeit eines anderen Organs. Der Grund aber für diese beschleunigte Auflösung kann nur in der Haut selbst zu suchen sein.

Wenn es in der Haut durch die irgendwo entstandenen Refraktärstoffe, nicht wie in dem übrigen Bindegewebe zu einer Affinitätsabschwächung, sondern zu einer Affinitätssteigerung kommt, so haben wir es dabei mit einem Vorgang zu tun, der in dem biologischen Verhalten der Refraktärstoffe zu den Parenchymzellen der Haut seine Erklärung findet. Die Kenntnis der sich im tuberkulösen Individuum abspielenden Vorgänge läßt den Schluß zu, daß die Refraktärstoffe auch auf die Parenchymzellen der Haut biologisch wirksam sind, daß sie diese Zellen veranlassen, die

epidermidalen Tuberkulolysine aus sich hervorgehen zu lassen, die dem Säftestrom der Haut beigemischt, dieser die Fähigkeit geben, die TB schneller aufzulösen. Die epidermidalen Tuberkulolysine gelangen von der Haut mit dem Säftestrom in den ganzen Körper. Aber in dem Hautorgan, an der Stelle ihres Entstehens, dort, wo sie noch nicht so stark verdünnt sind, ist ihre Wirkung am größten.

Nicht etwa, daß die Refraktärstoffe an den Hauptparenchymzellen eine gänzlich neue Funktion auslösen würden, nein, auch die beim nichttuberkulösen Individuum vorhandene Eigenschaft der Gewebeflüssigkeit, TB aufzulösen ist die Folge einer funktionellen Tätigkeit der Haut. Die Refraktärstoffe vermögen nur eine Steigerung dieser antituberkulösen Funktion zu bewerkstelligen. Wenn die Herstellung der Tuberkulolysine schon unter den Bedingungen erfolgt, die für das Eigenleben der Haut überhaupt erforderlich sind, so heißt das: die Haut ist fähig, ihre antituberkulöse Funktion schon unter den für sie adaequaten Reizen zu entfalten. Machen wir nun die Feststellung, daß unter dem Einfluß der in die Haut gelangenden tuberkulösen Refraktärstoffe die Haut fähig wird, in vermehrtem Umfange, in größeren Mengen Tuberkulolysine herzustellen und dem Säftestrom beizumischen, so dürfen wir keineswegs in der Wirkung der tuberkulösen Refraktärstoffe einen spezifischen Reiz auf das Hautorgan erblicken. Nur in sensibilisierendem Sinne ist dabei die Rolle der Refraktärstoffe zu verstehen. Geradezu als endogene Katalysatoren möchte ich die Refraktärstoffe bezeichnen, die erst im Verlaufe der tuberkulösen Erkrankung entstehen. Sie vermitteln, bildlich gesprochen, der Haut die Nachricht, daß irgendwo im Körper TB am Werke sind, worauf die Haut ihre ganze Kraft daransetzt, in möglichst großer Menge Abwehrstoffe herzustellen und ins Feld zu schicken.

Wir haben zwei Faktoren kennen gelernt, die dem Krankheitsgeschehen der Tuberkulose ihr Gepräge geben: die tuberkulösen Refraktärstoffe einerseits und die antagonistisch wirkenden Tuberkulolysine andererseits. Immer und überall haben wir es im tuberkulösen Individuum nicht nur mit der Wirkung des einen oder des anderen zu tun, sondern stets steht der Wirkung des

einen die Wirkung des anderen gegenüber, stets ist zwischen beider Wirkung ein Verhältnis gegeben, ein Verhältnis, das den Begriff der spezifischen Reizempfindlichkeit ausmacht.

Von der Betrachtung der biologischen Geschehnisse im tuberkulösen Individuum ausgehend, werden wir später sehen, welche ganz besonderen Verhältnisse gegeben sein müssen, welcher Art die spezifische Reizempfindlichkeit sein muß, damit die Voraussetzungen für das Zustandekommen eines Lupus erfüllt sind.

Mit welchem Recht sprechen wir von der Tuberkulose als von einer konstitutionellen Allgemeinkrankheit?

Noch nicht allzu lange ist der Begriff der „konstitutionellen Erkrankung" eingeführt. Allgemein gebräuchlich ist er bei der syphilitischen Erkrankung. Können wir nun von der Tuberkulose mit demselben Recht wie bei der Syphilis von einer konstitutionellen Allgemeinkrankheit sprechen? Ja!

Im Gegensatz zu der Lokalerkrankung, wo die Krankheitserreger und die krankhaften Veränderungen streng lokalisiert bleiben, wo die Krankheit mit Entfernung des Krankheitsherdes schwindet, kommt es bei der Allgemeinerkrankung zu einem Abwandern von Krankheitserregern aus der Stelle ihres Eindringens in den Körper, wo sie sich auf Grund ihrer germinativen Fähigkeit vermehren. Sei es, daß die Erreger Eigenbewegung haben, sei es, daß sie auf dem Blut- und Säftestrom verschleppt werden, die Haupteigenschaft der Allgemeinkrankheit ist es, daß die pathogenen Keime sich in dem ganzen Körper ausbreiten und vermehren. Von dem Augenblick an, wo die erste Syphilisspirochäte den Primäraffekt verlassen hat, ist die Syphilis im Körper generalisiert, das Individuum kann nicht mehr durch Exstirpation des Primäraffektes von seiner Syphilis geheilt worden, es ist syphilitisch allgemein erkrankt. Daß sich die Krankheitserreger nach einer gewissen Zeit im ganzen Körper ausgebreitet haben, sehen wir schon makroskopisch an den syphilitischen Veränderungen, in denen immer Syphilisspirochäten gefunden werden können, sehen wir zum Beispiel an dem Auftreten des syphilitischen Hautausschlages. Bei dieser Gelegenheit soll Erwähnung finden, daß man mit demselben Recht wie bei einem makulösen

oder papulösen Syphilid von einem syphilitischen Hautausschlag, bei dem Lupus von einem tuberkulösen Hautausschlag sprechen kann. Werden also überall in den syphilitischen Gewebsveränderungen Syphilisspirochäten gefunden, so müssen die Spirochäten von dem primären Krankheitsherd ihren Weg in den Körper gefunden haben. Wir sprechen aber von der Syphilis nicht nur als von einer Allgemeinkrankheit, wir sprechen von ihr als von einer „konstitutionellen Allgemeinkrankheit". Allzu verschieden sind dabei die Vorstellungen über den Begriff Konstitution. Pfaundler versteht unter Konstitution nichts anderes als die individuelle Art der Reizbeantwortung. Daß man dabei auf ein Vergleichen von in Zentimetern ausgedrückten Körperproportionen verzichten kann, bedarf keiner Erwähnung. Der physiologischen Funktionstüchtigkeit der Gesamtheit aller inneren und äußeren Organe, der chemischen Zusammensetzung der Körpersubstanz ist dabei weitgehendst Rechnung zu tragen. Haben wir doch schon bei der Betrachtung der Geschehnisse im tuberkulösen Individuum den Faktor kennengelernt, der die spezifische Reizempfindlichkeit ausmacht: das Verhältnis der beiden antagonistisch wirkenden Komponenten, das Verhältnis, in dem die Wirkung der tuberkulösen Refraktärstoffe zu der Wirkung der epidermidalen Tuberkulolysine steht.

Von der Betrachtung der Pfaundler'schen Definition der Konstitution ausgehend, kann man die Syphilis als „konstitutionsverändernde Allgemeinkrankheit" bezeichnen, denn von den strukturellen Gewebsveränderungen abgesehen, wird die spezifische Reizempfindlichkeit, somit die individuelle Art der Reizbeantwortung verändert. Eine Tatsache ist es, daß ein syphilitisch gewordenes Individuum, wenn man ihm erneut Syphilisspirochäten einverleibt, nicht mehr mit einer Initialsklerose, mit einer bindegewebigen Granulationsgeschwulst antwortet. Durch die Wirkung der erstmalig in den Körper eingedrungenen Syphilisspirochäten ist die spezifische Reizempfindlichkeit verändert worden. Die Spirochäten finden bei der Reïnfektion an dem Bindegewebe keinen Angriffspunkt mehr, sie finden ein Bindegewebe vor, das sich anders verhält, das andere Eigenschaften besitzt als das Bindegewebe des nichtsyphilitischen Individuums. Es ist

konstitutionell anderswertig geworden, weil es seine chemische Zusammensetzung verändert hat.

Niemals stellt die Tuberkulose eine Lokalerkrankung dar, immer handelt es sich um eine Allgemeinkrankheit, denn die TB bleiben nicht an der Stelle ihres Eindringens lokalisiert, nein, auch sie werden von dort verschleppt, gelangen in den Körper und vermehren sich. Mögen die krankhaften tuberkulösen Gewebsveränderungen noch so verschieden lokalisiert sein, mögen sie morphologisch noch so verschieden gestaltet sein, wir treffen immer und überall auf Erscheinungen, die uns sagen, daß wir es bei der Tuberkulose nicht nur mit strukturellen Veränderungen einzelner Organe, sondern mit Veränderungen im Gesamtorganismus zu tun haben.

Wenn nun im Folgenden von der Tuberkulose als von einer konstitutionellen Allgemeinkrankheit gesprochen werden soll, so muß man den „konstitutionell tuberkulösen" Individuen Individuen gegenüberstellen, die nicht „konstitutionell tuberkulös" sind. Auch das „konstitutionell tuberkulös" gewordene Individuum war vor seiner Erstinfektion mit TB nicht „konstitutionell tuberkulös". Wenn im Gefolge einer Infektion mit TB das Körperbindegewebe andere chemische Eigenschaften annimmt, wenn es konstitutionell anderswertig wird, so haben wir den Grund für die Änderung der spezifischen Reizempfindlichkeit in der Entstehung der tuberkulösen Refraktärstoffe aus der erstmaligen Reaktion zwischen TB und Bindegewebe kennengelernt. Der spezifisch desensibilisierende Einfluß dieser Refraktärstoffe ist es, der das „konstitutionelle" Moment bei der Tuberkulose ausmacht.

Ich bezeichne also ein Individuum, in dem einmal tuberkulöse Refraktärstoffe entstanden sind, als „konstitutionell tuberkulös".

Typisch tuberkulöse, mit Bindegewebsneubildungen einhergehende Erkrankung hat zur Voraussetzung, daß vorher ein Krankheitsherd entsteht, aus dem die desensibilisierenden Refraktärstoffe entfließen. Die Refraktärstoffe müssen die Affinität des Bindegewebes soweit abgeschwächt haben, daß das tuberkulöse Agens das Bindegewebe nicht mehr auflösen kann, sondern daß die germinativen Bindegewebszellen das tuberkulöse Agens nur noch als „partielle Schädigung", als germinativen Reiz empfin-

den, und mit Zellenneubildung, mit Bildung des typischen tuberkulösen Granulationsgewebes, wobei die Epitheloidzellen nichts anderes als embryonale Bindegewebszellen darstellen, antworten. „Konstitutionell tuberkulös" muß also ein Individuum sein, damit es typisch tuberkulös erkranken kann.

Wenn es sich nur bei einem kleinen Teil der mit „tuberkulöser konstitutioneller Allgemeinkrankheit" behafteten Individuen ereignet, daß die in die Haut gelangenden TB dort krankhafte Veränderungen setzen, so müssen die TB in der Haut Verhältnisse ganz besonderer Art vorfinden. In der Regel, so haben wir festgestellt, verfallen die TB in der Haut, dem Entstehungsort der epidermidalen Tuberkulolysine, beschleunigter Auflösung, in der Regel bringt die Haut so viel Tuberkulolysine aus sich hervor, daß die Gewebeflüssigkeit in der Haut wenigstens die TB innerhalb kurzer Zeit vollständig abbauen und die Abbauprodukte binden kann, so daß kein Bestandteil des tuberkulösen Prinzips in die Lage kommt, mit festen Bindegewebsbestandteilen zu reagieren. Damit aber die Haut ihrer antituberkulösen Funktion weitgehend gerecht werden kann, damit sie in genügender Menge Tuberkulolysine herstellen kann, muß sie von natürlicher Beschaffenheit sein. Phylogenetisch wird ein natürlich beschaffenes Hautorgan vererbt, ein Hautorgan, das in der Lage ist, seiner antituberkulösen Funktion so weitgehend Rechnung zu tragen, daß es nicht zu den phylogenetisch ererbten Eigenschaften des Menschengeschlechtes gehört, durch die Einwirkung von TB krankhafte Gewebsveränderungen zu erleiden. Damit aber die natürliche Beschaffenheit und damit die funktionelle Höchstwertigkeit eines Organs erhalten bleibt, muß ihm Gelegenheit gegeben werden, das Eigenleben zu führen, das der Eigenart des Menschengeschlechts entspricht. Diejenigen Reize, die vom phylogenetischen Standpunkt aus für das Hautorgan physiologisch sind, müssen in ausreichender Menge auf es einwirken. Solche Reize sind alle aus der Außenwelt auf die Haut treffenden Naturkräfte; wegen seiner überaus mannigfaltigen Wirkung dabei an erster Stelle zu nennen ist das Licht.

Wenn nun der Mensch bei seiner Entwicklung vom Primitivmenschen zum Kulturmenschen seit Jahrtausenden versucht hat,

sich immer und immer wieder jenen von außen kommenden Einflüssen zu entziehen, sei es nur zum Beispiel, daß er seinen Körper bekleidet hat, so hat er seinem Hautorgan nicht mehr die nötige Menge von Reizen zukommen lassen, die seiner phylogenetisch begründeten Eigenart entspricht. Die Haut kann nicht mehr in dem ihr ursprünglich eigenen Umfange einer für den Körper so wichtigen Funktion gerecht werden. Mit der Entziehung dieser physiologischen Reize hat das Hautorgan andere Lebensbedingungen gefunden, und damit hat es die Fähigkeit verloren, in ursprünglich höchstem Maße an es gestellten Anforderungen gerecht zu werden, es hat die antituberkulöse Funktionstüchtigkeit der Haut nachgelassen. Nicht die Fähigkeit, epidermidale Tuberkulolysine zu erzeugen, nicht die antituberkulöse Funktion des Hautparenchyms geht verloren, nein, verloren geht nur die Fähigkeit der Haut, diese antituberkulöse Funktion in dem ihr ursprünglich eigenen höchsten Grade zu entfalten. Die Haut des Kulturmenschen stellt also ein anderswertiges Organ dar als die Haut des Primitivmenschen. Die Haut des Kulturmenschen ist nicht mehr von natürlicher, sie ist von unnatürlicher Beschaffenheit geworden. Parallel mit der Entwicklung des Menschengeschlechts geht also ein Verfall der ursprünglich höchstgradigen Funktionstüchtigkeit der Haut, und angeboren ist den Menschen heute eine Haut, deren antituberkulöse Funktionstüchtigkeit mehr oder weniger stark Einbuße erlitten hat.

Wenn es sich nun in der Mehrzahl der Fälle dennoch ereignet, daß die bei einem tuberkulös konstitutionell allgemein erkrankten Individuum in die Haut gelangenden TB keine krankhaften Gewebsveränderungen hervorrufen, so besagt das, daß die Parenchymzellen der Haut immer noch so viel Tuberkulolysine herzustellen vermögen, daß wenigstens in der Haut, dem Entstehungsort dieser Stoffe, die eingedrungenen TB in kürzester Zeit abgebaut und die Abbauprodukte restlos gebunden werden.

Wenn es aber den in die Haut gelangenden TB bei einer kleinen Anzahl von Menschen gelingt, dortselbst krankhafte Gewebsveränderungen zu setzen, so muß folgende Voraussetzung gegeben sein: die TB müssen ein Hautorgan vorfinden, dessen antituberkulöse Funktionstüchtigkeit eine so starke Minderung erfahren

hat, daß nicht einmal mehr die Menge Tuberkulolysine hergestellt werden kann, die wenigstens in die Haut eingedrungene TB in kurzer Zeit auflöst und vollständig abbaut. Selbst der spezifisch sensibilisierende Einfluß der Refraktärstoffe vermag bei den Parenchymzellen der Haut keine wesentliche Funktionssteigerung mehr hervorzurufen.

Voraussetzung für das Zustandekommen einer tuberkulösen Hauterkrankung ist also eine beträchtliche Funktionsminderung des Hautorgans.

Wie aber kommt es, daß uns bei der Betrachtung der tuberkulösen Hauterkrankungen morphologisch so verschiedenartige Formen entgegentreten? Und unter welchen Bedingungen wird die Haut „lupusfähig"?

Die TB, die in die Haut gelangen, finden ein Bindegewebe vor, dessen Gewebeflüssigkeit nicht höchstgradige Affinität zum tuberkulösen Prinzip hat. Die eingedrungenen TB werden nicht innerhalb kürzester Zeit abgebaut und die Abbauprodukte gebunden, es kommt vielmehr tuberkulöses Agens dazu, mit festen Bindegewebsbestandteilen zu reagieren. Die Affinität des Bindegewebes zum tuberkulösen Prinzip ist abgeschwächt. Und von dem Grade der Abschwächung ist das morphologische Bild der krankhaften Gewebsveränderung abhängig. So kann die chemische Affinität zum Beispiel noch so groß sein, daß die Bindegewebszellen langsam oder allmählich aufgelöst werden, es kommt zum Schwund des Bindegewebes, der uns histologisch in dieser oder jener Form der Nekrose entgegentritt. Es kann die chemische Affinität aber auch so gering sein, daß die germinativen Bindegewebszellen das tuberkulöse Agens nur noch als germinativen Reiz empfinden und mit Gewebsneubildung, mit Bildung des typisch tuberkulösen Granulationsgewebes antworten. Wie das morphologische Bild der tuberkulösen Gewebsveränderung auch sei, immer gehört es zum Wesen der durch Zellneubildung gekennzeichneten typisch tuberkulösen Hauterkrankung, daß der einzelne Krankheitsherd beim Menschen eine räumliche Begrenzung erfährt. Kein Krankheitsherd kann, in continuo fortschreitend, über große Flächen weiterwachsen. Wie ist das zu erklären?

Die TB finden, wie erwähnt, ein Bindegewebe vor, das nicht mehr höchstgradige Affinität zum tuberkulösen Prinzp besitzt, die Affinität ist mehr oder weniger stark abgeschwächt. Es kommt zu einem Krankheitsherd. Aus diesem Herd entfließen mit der Zunahme an Ausdehnung immer mehr tuberkulöse Refraktärstoffe. Die Refraktärstoffe gelangen in den Umkreis des Krankheitsherdes und hier wird das schon nicht mehr höchstgradig affine Bindegewebe noch mehr desensibilisiert. Bei der stetigen Affinitätsabnahme durchläuft das Bindegewebe ein Stadium, in dem es gerade noch das tuberkulöse Agens als „partielle Schädigung", als germinativen Reiz empfindet. Es kommt zur Entstehung von Granulationsgewebe. Aber auch dabei entstehen immer noch Refraktärstoffe, die dem Bindegewebe im Umkreis des Krankheitsherdes, das jetzt schon an seiner chemischen Affinität starke Einbuße erlitten hat, das schon an der Grenze des absoluten Refraktärstadiums steht, den letzten Rest der Reaktionsfähigkeit nehmen. Das Gewebe wird absolut refraktär. Das tuberkulöse Agens findet aber an den absolut refraktär gewordenen festen Bindegewebsbestandteilen keinen chemischen Angriffspunkt mehr, der Krankheitsherd hört auf, weiter um sich zu greifen, er hat seine räumliche Begrenzung gefunden.

Damit es nun zu der lupösen Form tuberkulöser Hauterkrankung kommen kann, muß es sich um einen Menschen handeln, in dessen kutanen Bindegewebe die germinativen Zellen gerade noch fähig sind, durch die tuberkulösen Agentien angegriffen, wenigstens zur germinativen Betätigung gereizt zu werden. Es muß sich um einen Menschen handeln, dessen kutanes Bindegewebe überhaupt gerade noch tuberkulös erkranken kann; es besitzt gewissermaßen den letzten Grad der spezifischen Erkrankungsfähigkeit. Und die tuberkulöse Erkrankung der Haut, die dann gerade noch entstehen kann, zeigt das morphologische Bild und die charakteristischen Eigenschaften des Lupus. Im Umkreis des Primärherdes verlieren die Zellen schnell den letzten Rest ihrer spezifischen Affinität und erlangen den absoluten Refraktärzustand. Schon die geringen Mengen von Refraktärstoffen, die aus dem kaum hirsekorn- oder linsengroßen Krankheitsherd in den Umkreis entfließen, genügen, um hier den absoluten Refraktärzu-

stand zu setzen, um damit zu bewirken, daß der einzelne Krankheitsherd, das Lupusknötchen, so klein ausfällt. Die refraktäre Zone ist aber nicht allzu breit. Die vom Primärherd verschleppten TB finden nach Durchwanderung der Refraktärzone wieder „lupusfähiges" Gewebe, es kommt zur Entstehung neuer Lupusknötchen. So findet die Eigenschaft des Lupusknötchens, eine räumlich enge Begrenzung zu besitzen, und die Eigenschaft der Lupuskrankheit, sich immer weiter auszudehnen, ihre Erklärung.

Ereignet es sich nun, daß es erst im Anschluß an ein Skrofuloderma oder ein tuberkulöses Geschwür in der näheren oder weiteren Nachbarschaft zur Entstehung eines Lupus kommt, dann ist das Bindegewebe ursprünglich noch nicht „lupusfähig" gewesen, es mußte sich erst diese Eigenschaft erwerben durch die Aufnahme einer größeren Menge Refraktärstoffe. Es bedurfte dazu eines größeren Krankheitsherdes, eines Skrofuloderma oder eines tuberkulösen Geschwürs. Aber nicht, daß sich der Mensch im Laufe seines Lebens die Eigenschaft der „Lupusfähigkeit" in toto erwerben müßte, nein, angeboren ist ihm ein Bindegewebe, das sich schon in einem spezifischen partiellen Refraktärzustande befindet.

Im Laufe der Entwicklung des Menschen vom Primitiv- zum Kulturmenschen haben die Bindegewebszellen in vielen Generationen immer und immer wieder Gelegenheit gehabt, unter dem Einfluß von TB entstandene Refraktärstoffe in sich aufzunehmen. Bindegewebszellen aber, die spezifisch desensibilierende Refraktärstoffe in sich aufnehmen, erwerben neue Eigenschaften, leiden Einbuße an ihrer chemischen Affinität zum tuberkulösen Prinzip, entfalten einen Biochemismus, der ihnen vorher nicht eigen war. Durch die in vielen Jahrtausenden sich immer wiederholende Aufnahme von Refraktärstoffen haben die Bindegewebszellen ihre „biochemische Konstitution" (Jesionek) dahin geändert, daß sie nicht mehr höchstgradig affin zum tuberkulösen Prinzip sind. Ontogenetisch vererbt wird also ein Bindegewebe, das sich schon in einem bestimmten Grad des spezifischen Refraktärzustandes befindet. Der ontogenetisch angeborene Zustand spezifisch abgeschwächter Bindegewebsaffinität ist desto höheren Grades, in je größerem Umfange die Bindegewebszellen durch Generationen

hindurch unter dem Einfluß der tuberkulösen Refraktärstoffe standen.

Wenn es für das Zustandekommen eines Lupus Voraussetzung ist, daß der Haut von der primitiven Höchstgradigkeit der chemischen Affinität zum TB ein ganz geringer Bruchteil geblieben ist, so stimmt das mit der Tatsache überein, daß an Lupus besonders häufig Menschen erkranken, die spezifisch stark durchseuchten Familien entstammen.

Theoretisch denkbar ist es, daß dem spezifisch durchseuchten kutanen Bindegewebe des Kulturmenschen die „Lupusfähigkeit", jener letzte Grad der spezifischen Erkrankungsfähigkeit, angeboren ist. Es wäre dann eine tuberkulöse Erkrankung unter dem primären Bilde des Lupus denkbar. In praxi aber, das sei betont, kommen niemals Kinder zur Welt, deren Hautorgan schon „lupusfähig" ist. deren Haut schon diesen letzten Grad der Erkrankungsfähigkeit besitzt. Angeboren ist höchstens der vorletzte Grad. Die „Lupusfähigkeit" muß sich der Mensch im Laufe seines Lebens erst erwerben, indem er einen tuberkulösen Krankheitsprozeß durchmacht, dem tuberkulöse Refraktärstoffe entfließen, d. h. um „lupusfähig" zu sein, muß der Mensch mit einer „tuberkulösen konstitutionellen Allgemeinkrankheit" behaftet sein.

Mir ist es eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle dem verstorbenen Herrn Professor Dr. A. Jesionek für die jederzeit gern gegebenen Anregungen bei der Abfassung der Arbeit Dank zu sagen. Ich danke auch Herrn Professor Dr. W. Schultze, der in so wohlwollender Weise die Arbeit übernommen hat.

Der vorstehenden Arbeit wurde der Preis der Osann-Beulwitz-Stiftung 1934/35 für die medizinische Fakultät der Universität Gießen zugesprochen.

Benutzte Literatur: Jesionek, „Tuberkulose und Haut".

Lebenslauf.

Am 2. März 1912 wurde ich, Alfred Ludwig Becker, als Sohn des Kaufmanns August Becker zu Gießen a. L. geboren. Nach Besuch der Vorschule der Oberrealschule zu Gießen trat ich Ostern 1921 in die Sexta des Realgymnasiums zu Gießen über, an dem ich am 1. März 1930 die Reifeprüfung ablegte. Sodann widmete ich mich dem Medizinstudium und studierte das erste Semester in München, das zweite bis fünfte Semester in Gießen, wo ich im Juli 1932 die ärztliche Vorprüfung bestand. In den klinischen Semestern studierte ich in Innsbruck (6. Semester), Berlin (7. Semester) und Gießen (8.—11. Semester). Am 25. November 1935 beendete ich vor dem Prüfungsausschuß der Medizinischen Fakultät zu Gießen die Staatsprüfung. Seit dem 1. Dezember 1935 bin ich als Medizinalpraktikant in der chirurgischen Klinik der Universität Gießen tätig.